



TITLE:

先天性腎性尿崩症によるPolyuric Megalocystisの2例

AUTHOR(S):

川口, 光平; 中島, 慎一; 三崎, 俊光; 久住, 治男; 水野, 清雄; 竹田, 康夫

CITATION:

川口, 光平 ...[et al]. 先天性腎性尿崩症によるPolyuric Megalocystisの2例
. 泌尿器科紀要 1982, 28(10): 1263-1269

ISSUE DATE:

1982-10

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/123259>

RIGHT:

先天性腎性尿崩症による Polyuric Megalocystis の2例

金沢大学医学部泌尿器科学教室（主任：久住治男教授）

川口 光平・中島 慎一

三崎 俊光・久住 治男

金沢大学医学部第2内科学教室（主任：竹田亮祐教授）

水野 清雄・竹田 康夫

POLYURIC MEGALOCYSTIS ASSOCIATED WITH CONGENITAL
NEPHROGENIC DIABETES INSIPIDUS: REPORT OF TWO CASES

Kouhei KAWAGUCHI, Shin-ichi NAKASHIMA,

Toshimitsu MISAKI and Haruo HISAZUMI

*From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa**(Director: Prof. H. Hisazumi)*

Seio MIZUNO and Yasuo TAKEDA

*From the Department of Second Internal Medicine, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa**(Director: Prof. R. Takeda)*

We have diagnosed and treated two siblings with megacystis and hydronephrosis secondary to polyuria, resulting from congenital nephrogenic diabetes insipidus. This report mainly refers to the voiding dysfunction of the urinary bladder in the patients. The patients had neither neurological disorder, anatomical outlet obstruction nor vesico-ureteral reflux. Urodynamically, both of them showed a normal urethral pressure profile, but the cystometric findings were different; an uninhibited bladder in the elder brother, a high compliance bladder in the younger brother. The difference between these cystometric findings is discussed on the basis of functional changes of the overdistended detrusor.

Key words: Congenital nephrogenic diabetes insipidus, Polyuric megacystis, Urodynamics

緒 言

解剖学的あるいは生理学的な obstruction がなくとも、いちじるしい多尿によって尿路に拡張が生ずることは以前より良く知られているが、巨大膀胱に関する疾患概念として Tank ら¹⁾は多尿のみによって巨大な膀胱を呈する疾患群を polyuric megalocystis という1つの症候群として捉えることを提唱し、ほかの原因による巨大膀胱と区別することは診断や治療において意義があると報告している。

われわれは最近、先天性腎性尿崩症による polyuric megalocystis と考えられる2例を経験し、その膀胱尿道機能について検討したので、その結果を報告するとともに過伸展に対する膀胱利尿筋の変化に関し

て若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

〔症例1〕 29歳、男

既往歴 20歳頃より高血圧を指摘されている。

現病歴 出生直後より多飲、多尿で小学校に入学してからも遺尿が続くため、福井県立病院小児科に入院し、このときに尿崩症と水腎症を指摘された。以後、同病院にてときどき治療を受けていたが、今回精査のため金沢大学医学部附属病院第2内科に入院した。泌尿器科には水腎症の程度の検索と残尿が多いために紹介された。

現症 身長 154 cm, 体重 50.4 kg, 血圧 140/88 mmHg, 脈拍 80/min., 体格栄養とも中等度, 貧血・

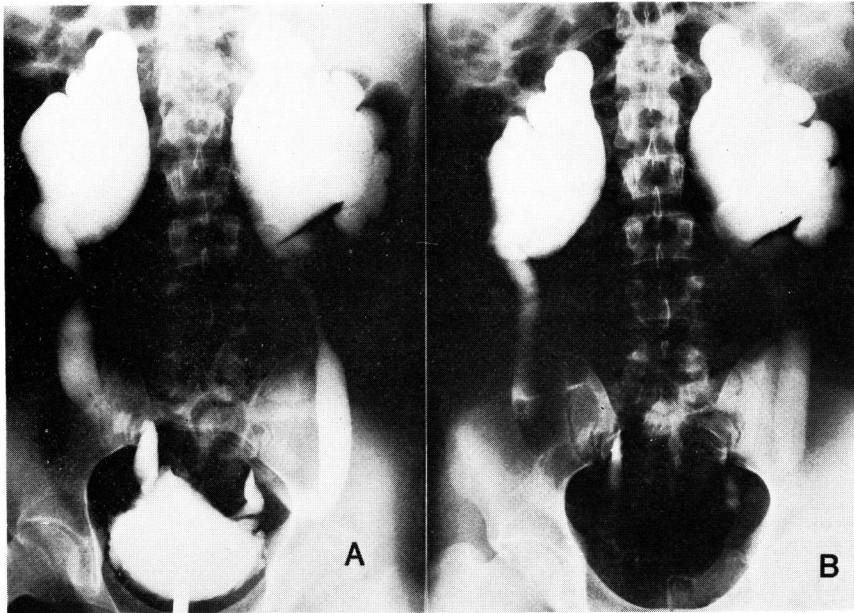


Fig. 1. A: Retrograde pyelogram of Case 1, showing bilateral gross hydronephrosis. B: 20-minute delayed retrograde pyelogram, showing a large quantity of residual contrast dye in the upper urinary tract.

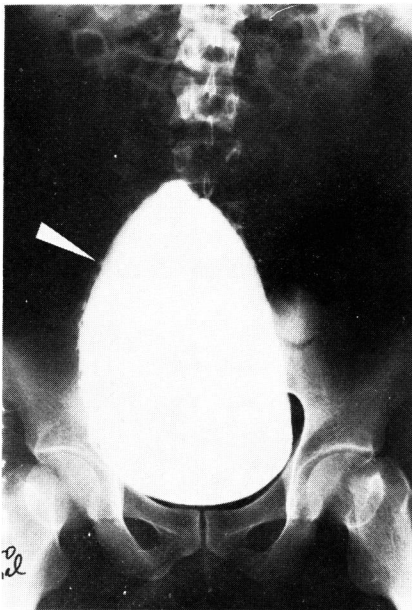


Fig. 2. Cystogram of Case 1, showing a huge bladder. Arrow indicates vesical wall thickness.

黄疸なし、腹部平坦、肝・脾・腎は触知せず、陰茎・陰囊内容・前立腺は正常。

検査成績 尿所見：蛋白(－)，糖(－)，ウロビリノーゲン(±)，赤血球(－)，白血球(－)，上皮(－)，細

菌(－)，円柱(－)。末梢血：赤血球 $461 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，白血球 $5,200/\text{mm}^3$ ，血小板 $26.4 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，ヘマトクリット40%。電解質：Na 147 mEq/l, K 4.0 mEq/l, Cl 113 mEq/l, BUN 15 mg/dl, クレアチニン 1.6 mg/dl, 尿酸 8.0 mg/dl, 肝機能：正常。腎機能：PSP 3% (15分値), 49% (120分値), クレアチニン・クリアランス 80 ml/min.。負荷試験など：1日尿量 10,000～13,000 ml, 尿比重 1001～1003, 尿浸透圧60.7～89.6 mOsm/l, 水制限下での pitressin 負荷試験では尿量, 尿浸透圧とも変化せず。5% NaCl 負荷時における ADH (antidiuretic hormone) の測定では、血漿浸透圧の上昇に伴って ADH にも上昇が認められた。

X線学的検査 逆行性腎盂造影像では、腎盂・腎杯および尿管に著明な拡張を認め、delayed 20分像でも造影剤の排泄は不良であった (Fig. 1)。VUR (vesicoureteral reflux) についての検索では両側とも VUR は認められなかったが、850 ml 注入での膀胱造影像で腸管 gas と膀胱内腔とのなす厚さが 3 mm で膀胱壁が肥厚していると考えられる所見が認められた (Fig. 2)。

膀胱鏡検査 膀胱後壁から頂部にかけて、中等度の肉柱形成が認められたが、三角部の形態は正常で、尿管口にも異常は認められなかった。

膀胱尿道機能検査 測定は DISA 社製の 2100

症例 1. 29歳. 男

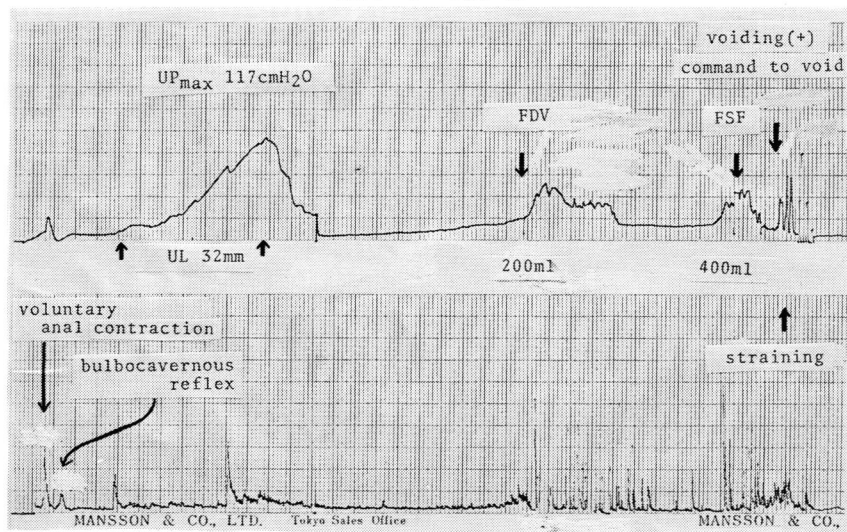


Fig. 3. Urodynamic examination of Case 1; UPP is normal. Cystometrogram shows uninhibited contractions of the bladder.

URO system を用い、UPP は Fr. 12 size の creat medic 社製 tube にて CO_2 流量 10 ml/min., 引き抜き速度 0.5 mm/sec. で測定した。膀胱内圧測定は CO_2 流量 100 ml/min. でおこない、筋電図は会陰部表面電極を用いて記録した。症例 1 の排尿状況は自然排尿量 200~350 ml で残尿は 500~700 ml であった。UPP (urethral pressure profile) では UP max (maximum urethral pressure) 117 cm H_2O , UL (posterior urethral length) 32 mm と正常所見であった。膀胱内圧測定では、200 ml 注入で無抑制収縮を認めたが、排尿には至らず、400 ml でも同様の収縮を認めた。しかしこの無抑制収縮にても排尿はなく、収縮が消失した時点で排尿を命じたところ、膀胱内圧 100 cm H_2O で排尿が認められた。しかし、この排尿は筋電図上膀胱内圧の上昇に一致して spike の増加が認められることから、腹圧性の排尿と考えられた。なお筋電図で、肛門随意収縮、球海綿体反射に伴う spike は正常に認められた (Fig. 3)。

経過 上記所見が認められたため、水分摂取の制限と Indomethacin, hydrochlorothiazide の投与をおこない、約 30% 程度の尿量の減少が認められた。泌尿器科的には約 4 カ月間の留置カテーテル設置をおこなってみたが、逆行性腎盂造影像、排尿状況に見るべき改善なく、一応膀胱の過伸展状態をなるべく減ずるという目的で 2 時間ごとの間歇的自己導尿を指導し、経過観察中である。

〔症例 2〕 27歳, 男 (症例 1 の弟)

既往歴 特記すべきことなし

現病歴 出生時、とくに異常を認めなかったが、発育不全、原因不明の発熱、痙攣を頻回に認め、4 歳頃によりやく歩行可能となった。遺尿は認めなかったが、中学生頃に多飲・多尿であることに気付いた。今回、症例 1 の兄が腎性尿崩症でもあり、精査のために金沢大学医学部附属病院第 2 内科に入院し、水腎症の程度の検索と、残尿が多い点について当科に紹介された。

現症 身長 158 cm, 体重 48.5 kg, 血圧 110/88 mmHg, 脈拍 76/min., 体格栄養とも中等度、貧血・黄疸なし、腹部平坦、肝・脾・腎は触知せず、陰茎・陰囊内容・前立腺は正常。

検査成績 尿所見：蛋白(－), 糖(－), ウロビリノーゲン(±), 赤血球(－), 白血球(－), 上皮(－), 細菌(－), 円柱(－), 末梢血：赤血球 $575 \times 10^4/\text{mm}^3$, 白血球 $3500/\text{mm}^3$, 血小板 $10.2 \times 10^4/\text{mm}^3$, ヘマトクリット 45%. 電解質：Na 142 mEq/l, K 3.7 mEq/l, Cl 110 mEq/l, BUN 11 mg/dl, クレアチニン 1.1 mg/dl, 尿酸 9.5 mg/dl. 肝機能：正常. 腎機能：PSP 42% (15分値), 78% (120分値), クレアチニン・クリアランス 102 ml/min.. 負荷試験など：1 日尿量 6,000~10,000 ml, 尿比重 1001~1003, 尿浸透圧 68.0~120.0 mOsm/l. 水制限下での pitressin 負荷試験では尿量, 尿浸透圧とも変化せず。

X線学的検査 逆行性腎盂造影像では、上部尿路の拡張は軽度で、delayed 20分で造影剤はほぼ排泄され

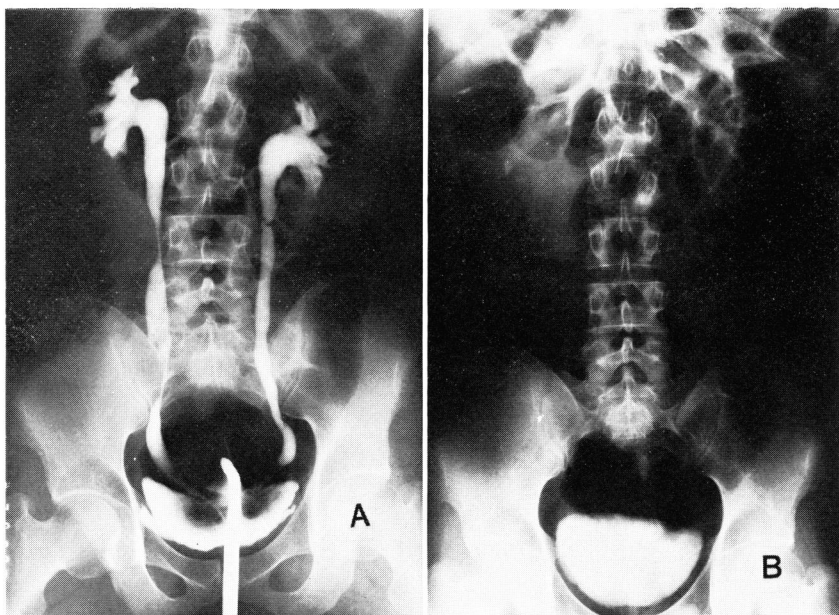


Fig. 4. A: Retrograde pyelogram of Case 2, showing slightly dilated bilateral upper urinary tract.
B: 20-minute delayed retrograde pyelogram, showing a little residual contrast dye in the upper urinary tract.

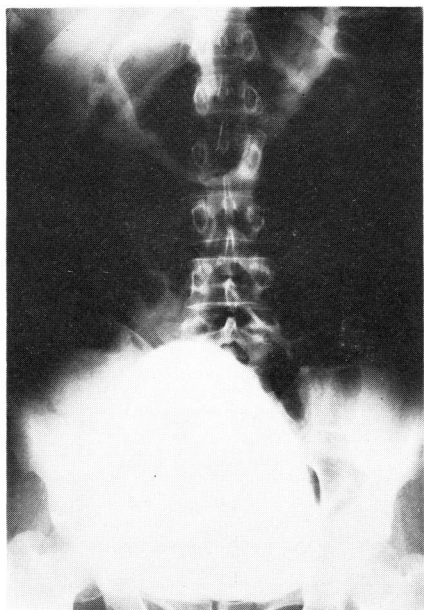


Fig. 5. Cystogram of Case 2, showing a huge bladder.

た (Fig. 4). VUR 検査では両側とも VUR は認められなかった (Fig. 5).

膀胱鏡検査 膀胱後壁に軽度の肉柱形成を認めたが、三角部・尿管口の形態は正常であった。

膀胱尿道機能検査 排尿状況は自然排尿量500~600 ml, 残尿量 150~300 ml であった. UPP では UP max. 100 cm H₂O, UL 32 mm と正常所見であった. 膀胱内圧測定では 430 ml で最少尿意, 620 ml で最多尿意を示し high compliance bladder の所見であった. 排尿を命じて内圧の上昇 75 cmH₂O が最大で認められたが, 臥位では排尿不能であった. なお筋電図で, 肛門随意収縮, 球海綿体反射に伴う spike は正常に認められた (Fig. 6).

経過 水分摂取の制限と hydrochlorothiazide の投与で約30%程度の尿量の減少が認められた. 泌尿器科的には定期的観察以外, 特別な治療は起こっていない.

なお, 症例 1, 症例 2 の家族歴は兄弟 4 名のうち 3 名に腎性尿崩症が認められた.

考 察

先天性腎性尿崩症は Waring ら²⁾によって報告されたのが最初とされ, pitressin に反応しないことより別名 pitressin 抵抗性尿崩症とも呼ばれている^{3,4)}. 本症は遺伝性の疾患とされ, 伴性劣性遺伝とする報告者と常染色体優性遺伝とする報告者があるが, 一般的には伴性劣性遺伝と理解されているようである. その原因は ADH に対する尿細管の反応の欠如にあると

症例 2. 27歳. 男

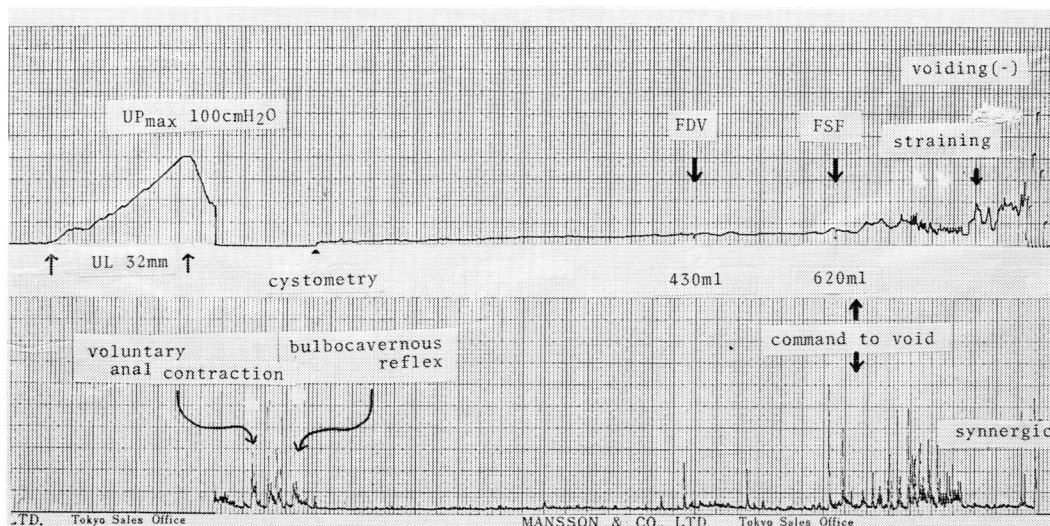


Fig. 6. Urodynamic examination of Case 2; UPP is normal. Cystometrogram shows a high compliance bladder.

され^{5,6)}, 最近では adenylyl-cyclase-cyclic AMP 系との関連性が検討されている⁷⁾. 本症の診断は pitressin に対する反応の欠如や血漿浸透圧の上昇にともなう ADH 分泌の増加, および家族歴などにより容易に診断されるが, 治療としては thiazide 系薬剤が有効とされるものの, 十分な効果は期待しがたく, われわれの2症例でも約30%程度の尿量の減少が認められた程度であった^{8,9)}. しかし本症の予後は比較的良好で life span はほぼ正常と変りない疾患とされ, Carter ら¹⁰⁾, Miller ら¹¹⁾ の報告以来一致した見解とされている.

いっぽう, 先天性腎性尿崩症にかぎらず, 尿崩症のごとくに多尿を呈する疾患には上部尿路の拡張や巨大な膀胱が見られることは以前よりよく知られているが^{1,5,6,8,10~14)}, 最近 urodynamic study の進歩にともなって下部尿路の機能的変化についても若干ながら報告されるようになってきている^{6,15)}. これらの報告の中で巨大膀胱に関する定義について, Tank ら¹⁾ は多尿に起因する巨大膀胱と, そのほかの原因による巨大膀胱を区別することは診断や治療において意義があるとし, これを polyuric megalocystis と命名することを提唱している. われわれの2症例も多尿が原因による巨大膀胱と考えられる点から polyuric megalocystis の命名をおこなった. しかし, Tank ら¹⁾ の症例はおもに小児例で解剖学的, 生理学的な下部尿路通過障害を認めず, また残尿も認めない例であり, このことも polyuric megalocystis の定義に含めて

報告しているので, 厳密にはわれわれの症例とは異なるが, 多尿によって小児期より膀胱が持続的な過伸展状態にあり, これによる二次的な変化として生じた膀胱機能異常と考えられる点から, この命名を用いたわけである.

さて, 膀胱の持続的な過伸展が利尿筋に対してどのような変化をもたらすかということは, 排尿障害を扱う研究者にとってきわめて興味深いところである. この点に関する研究には, unstable bladder に対する overdistension therapy に関する臨床的研究を始めとして^{16,17)}, 下部尿路通過障害時におけるさまざまな利尿筋の変化などが数多く検討されている^{18~20)}. また, 前立腺肥大症などに見られる detrusor hyperreflexia など^{21~23)}, 通過障害に対する利尿筋の器質的, 機能的な変化について追求されている. さらに overdistension therapy に関する臨床的な成果が報告されるにしたがって, 基礎的な研究もまた並行して追求され, おもに膀胱壁内の血流に関する研究や形態学的な研究がなされてきた. Finkbeiner ら²⁴⁾, Nemeth ら²⁵⁾ は犬の膀胱を用いて overdistension にともなう膀胱壁内の血流の変化を検索し, 2時間の overdistension で約20~25%の血流の低下が認められたと報告している. いっぽう, 形態学的研究では Gosling ら²⁶⁾ は overdistension 後の平滑筋や神経に関してはあまり所見が認められなかったとしているが, Sehn²⁷⁾ は電子顕微鏡的に詳細な検索をおこない平滑筋の構築や筋細胞間には変化は認められなかったも

の、axonal swelling や organelles の融解よりなる神経軸索の変性が認められたとし、その再生過程についても詳細な観察をおこない報告している。さらに下部尿路の通過障害に関する研究としては、Brent ら¹⁹⁾、Mayo ら¹⁸⁾、Jakse ら²⁰⁾の報告があるが、通過障害に対する代償性変化として利尿筋には hyperplasia, hypertrophy が生ずると報告している。さらに村山ら²⁷⁾、勝見ら²⁸⁾は犬を用いて膀胱頸部狭窄を作成し、これに対する利尿筋の変化に関して acetylcholine, acetylcholinesterase について検討している。これによると *in vitro* で acetylcholine に対する利尿筋の感受性についての薬理学的検討および利尿筋における acetylcholinesterase の定量では神経性因子の関与があるのではないかと報告している。

われわれの報告はわずか2例についての報告であるが、これらの利尿筋の変化に関する考察をおこなうに際してきわめて興味深いと思われる。一般的には前立腺肥大症などの通過障害においては、初期には通過障害に対して利尿筋が hyperactive な状態になる mechanism があり、この代償性の収縮力の増大によって、一応残尿なく排尿をおこなえる状態になるが、続いて利尿筋が代償不全に陥り、収縮力の減退とともに残尿が発生していくと考えられている。

しかしわれわれの2症例の膀胱機能考えた場合、症例2においてはこの考え方で説明できるが、症例1の無抑制収縮に関しては説明が困難である。症例1、症例2とも軽度の mental retardation は認めるものの、神経学的検査ではとくに異常なく神経障害が存在するとは考えられない。したがって症例1の無抑制収縮に関して症例2の状態を経由したと考える場合、Ramsey ら⁴⁾、Nissenkorn ら¹³⁾の報告にあるごとく、利尿筋の代償性肥大によって、膀胱頸部に何らかの通過障害が生じ、それが原因となって再度 hyperreflexic な利尿筋に変化したとも考えられる。いっぽう、症例1には小児期に遺尿が認められたことより、潜在的な神経因性膀胱が先天的に存在し、そのために症例2と異なった膀胱内圧所見を呈するとも考えられ、この方が妥当であるかも知れない。

結 語

congenital nephrogenic diabetes insipidus による多尿に続発した巨大膀胱の兄弟を経験し、その排尿機能異常について報告した。2例とも UPP は正常であったが、膀胱内圧所見では、兄は無抑制膀胱を呈し、弟は high compliance bladder を示した。この両者の所見の相違に関して、過伸展された利尿筋が

機能的にどのように変化するかについて文献的に考察した。

文 献

- 1) Tank SR, Alexander SR, Craven RM: Polyuric megalocystis. J Urol **124**: 692~694, 1980
- 2) Waring AJ, Kajdi L, Tappen V: A congenital defect of water metabolism. Amer J Dis Child **69**: 323~324, 1945
- 3) ten Bonsel RW, Peters ER: Progressive hydronephrosis, hydroureter and dilatation of the bladder in siblings with congenital nephrogenic diabetes insipidus. J Pediatr **77**: 439~443, 1970
- 4) Weller CG, Elliot W, Gusman AR: Hereditary diabetes insipidus: unusual urinary tract changes. J Urol **64**: 716~721, 1950
- 5) Silverstein E, Tobian L: Pitressin-resistant diabetes insipidus with massive hydronephrosis. Am J Med **30**: 819~824, 1961
- 6) Ramsey EW, Morrin PAF, Bruce AW: Nephrogenic diabetes insipidus associated with massive hydronephrosis and bladder neck obstruction. J Urol **111**: 225~228, 1974
- 7) 長坂昌人: 腎性尿崩症. 日本臨床. **33**: 59~75, 1975
- 8) 都田慶一・三品輝男・渡辺康介・大江 宏・村田庄平・田中重喜・及川 馨・沢田 淳: 巨大膀胱を伴った congenital nephrogenic diabetes insipidus 例. 泌尿紀要 **22**: 105~113, 1976
- 9) Stein JH, Kunau RT: Miscellaneous disorders of tubular function. Strauss and Welt's diseases of the kidney. 3rd ed. p. 1071~1085, Little, Brown and Company, Boston
- 10) Carter RD, Goodman AD: Nephrogenic diabetes insipidus accompanied by massive dilatation of the kidneys, ureters and bladder. J Urol **89**: 366~369, 1963
- 11) Miller SS, Winston MC: Nephrogenic diabetes insipidus. Radiology **87**: 893~895, 1966
- 12) Shapiro SR, Woerner S, Adelman RD, Palmer JM: Diabetes insipidus and hydronephrosis. J Urol **119**: 715~719, 1978
- 13) Wheeler JS, Adelson WJ: Pituitary diabetes insipidus associated with progressive urinary

- tract dilatation. *J Urol* **92** : 64~67, 1964
- 14) 中村 章・安食悟朗・山田 彬・高島彰夫：著明な尿路拡張を伴った特発性尿崩症の1例. *臨泌* **31** : 77~80, 1977
- 15) Nissenkorn I, Mukamel E, Shmueli D, Servadio C: Postobstructive diuresis in nephrogenic diabetes insipidus associated with bladder neck obstruction. *J Urol* **121** : 251~253, 1979
- 16) Pengelly AW, Stephenson TP, Milroy EJG, Whiteside CG, Turner-Warwick R: Results of prolonged bladder distension as treatment for detrusor instability. *Brit J Urol* **50** : 243~245, 1978
- 17) Delaere KPJ, Debruyne FMJ, Michiels HGE, Moonen WA: Prolonged bladder distension in the management of the unstable bladder. *J Urol* **124** : 334~337, 1980
- 18) Mayo ME, Hinman F: Structure and function of the rabbit bladder altered by chronic obstruction or cystitis. *Invest Urol* **14** : 6~9, 1976
- 19) Brent L, Stephens FD: The response of smooth muscle cells in the rabbit urinary bladder to outflow Obstruction. *Invest Urol* **12** : 494~502, 1975
- 20) 尾山泰彦：膀胱頸部疾患における膀胱排尿筋の線学的ならびに組織学的研究. *日泌尿会誌* **68** : 553~568, 1977
- 21) Andersen JT: Detrusor hyperreflexia in benign infravesical obstruction. A cystometric study. *J Urol* **115** : 532~534, 1976
- 22) Price DA, Ramsden PD, Stobbs D: The unstable bladder and prostatectomy. *Brit J Urol* **52** : 529~531, 1980
- 23) Jakse G, Hoffstadter F: Changes in the bladder wall muscle associated with benign prostatic enlargement. A clinical and morphometric study. *Urol Research* **5** : 149~152, 1977
- 24) Finkbeiner A, Lapides J: Effect of distension on blood flow in dog's urinary bladder. *Invest Urol* **12** : 210~212, 1974
- 25) Nemeth CJ, Khan RM, Kirchner P, Adams R: Changes in canine bladder perfusion with distension. *Invest Urol* **15** : 149~150, 1977
- 27) Sehn JT: The ultrastructural effect of distension on the neuromuscular apparatus of the urinary bladder. *Invest Urol* **16** : 369~375, 1979
- 28) 村山和夫・長野賢一・川口光平・高野 学・勝見哲郎・黒田恭一：実験的膀胱頸部通過障害第1報：膀胱内圧の変化と膀胱平滑筋の acetylcholine に対する収縮反応について. *泌尿紀要* **27** : 659~667, 1981
- 29) 勝見哲郎・長野賢一・川口光平・高野 学・村山和夫・黒田恭一：実験的膀胱頸部通過障害第2報：膀胱壁内 Acetylcholinesterase 活性の検討. *泌尿紀要* **27** : 899~904, 1981

(1982年4月23日受付)